

## 5-Fluorouracil 및 Mitomycin C 투여후 생쥐 콩팥소체의 미세구조 변화

고정식\* 오원영, 김진국, 박경호, 안의태  
순천향대학교 의과대학 해부학교실

### Fine Structural Changes of the Renal Corpuscle of the Mice following the Administration of 5-Fluorouracil or Mitomycin C

Jeong-Sik Ko,\* Won-Young Oh, Jin-Gook Kim,  
Kyung-Ho Park and E-Tay Ahn

Department of Anatomy, College of Medicine, Soonchunhyang University,  
Chunan, Korea

(Received December 11, 1998)

#### ABSTRACT

The experiment was performed to study the morphological responses of the renal glomeruli of the mice after administration of 5-fluorouracil or mitomycin C.

5-fluorouracil (60 mg/kg) or mitomycin-C (400 µg/kg) were injected subcutaneously to the animals every other day, and animals were sacrificed at 4 days or 7 days following the first injections. Pieces of tissues were observed with a JEM 100CX-II electron microscope.

The observed results were as follows:

1. In the fourth day following the first injection of 5-fluorouracil or mitomycin C, components of the renal glomeruli of the mice are looked compact since they were filled with the widened the mesangium, and showed narrowing lumen of glomerular capillaries and of urinary spaces. The changes were more significant in the mitomycin C treated mice.
2. In the 5-fluorouracil treated mice, morphological changes of glomeruli were generally recovered in the seventh day, whereas the glomeruli of the mitomycin C treated mice have not shown general recovery.
3. In the fourth and seventh days following the first injection of mitomycin C, in the renal glomeruli of the mice, swollen endothelial cells, and protruded mesangial cells into the capillary lumen are frequently observed.

\* Correspondence should be addressed to Dr. Jeong-Sik Ko, Department of Anatomy, College of Medicine Soonchunhyang University, 366-1, Ssangyongdong, Chunan, 330-090 Korea. Ph : (0417) 570-2472, FAX : (0417) 574 1770.

4. In the fourth day following the first injection of mitomycin C, in the glomerular basal lamina of the mice, the electron densities of the lamina rara interna and the lamina rara externa were similar to the density of the lamina densa and the expanded lamina rara interna were often seen.

From the above results, it is suggested that the cytotoxic effects of the mitomycin C on renal glomeruli are more severe as compared with those of 5-fluorouracil.

**Key words :** 5-Fluorouracil, Mitomycin C, Renal glomeruli, Electron microscopy

## 서 론

각종 암의 발생빈도가 높아져 사회적 지출이 크게 늘고 있으며, 따라서 항암제의 개발과 작용기전에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 현재 사용하고 있는 항암제들은 DNA의 복제(replication)과정을 차단하거나 핵산의 합성과정을 방해하여 세포분열을 저해함으로써 암세포의 증식을 억제하는 기능이 있는 것으로 알려져 있다. 이들 항암제는 그 작용기전과 화학구조에 따라 알킬화제, 항암성항생물질, 대사길항제, 호르몬제, 세포분열억제제 등으로 분류할 수 있다. 항암제로 사용되는 약물 가운데 대표적인 대사길항제로는 5-fluorouracil과 methotrexate가 있으며, 알킬화제로는 melphalan과 busulfan(Myleran)이, 항암성항생물질로는 mitomycin C, adriamycin 및 bleomycin이, 세포분열억제제로는 vinblastine, vincristine이, 호르몬제로는 androgen, estrogen 및 adrenal steroid 등이 있다(Clark et al., 1992; Gilman et al., 1995).

정상세포와 암세포에 항암제를 투여하면 정상세포와 암세포가 모두 손상을 입게 되는데 다만 암세포의 대사가 양적으로 훨씬 활발하므로 더 많은 손상을 받게 된다. 이와 같이 항암제의 작용은 비특이적이기 때문에 암치료를 위해 항암제를 투여하면 정상세포도 손상되는 등의 부작용은 불가피하다. 대부분의 항암제는 골수기능에 장애를 초래하여 백혈구나 혈소판이 감소되며 기타 소화기계나 호흡기계 또는 비뇨생식기계 등의 장기에 손상을 준다(Gilman et al., 1995).

5-fluorouracil은 pyrimidine nucleotide의 합성을

억제하고 더 나아가서 핵산의 합성을 방해함으로써 종양의 치료목적에 사용된다. 5-fluorouracil은 대부분 간에서 uracil과 같은 경로로 파괴되는데 혈중반감기가 10~20분으로 비교적 빨리 혈장에서 제거되며 주된 독작용으로는 투여후 9~14일에 백혈구 감소 및 혈소판 감소가 나타나나 몇일내에 회복되며, 위장관 점막의 궤양, 구토, 설염, 설사, 탈모증, 피부염 및 피부색소침착 등을 볼 수 있다(Gilman et al., 1995). 그러나 비뇨기계통에 대한 부작용은 거의 보고된 바 없다. 치료목적으로 5-fluorouracil을 투여할 경우 연령이 증가함에 따라 부작용이 더욱 심하고(Stein et al., 1995), 같은 양의 5-fluorouracil을 주사하여도 주사속도에 따라 부작용의 정도가 달라서 매우 천천히(약 72시간 정도) 주사하면 부작용이 훨씬 적었다고 한다(Sakaguchi et al., 1994).

Mitomycin C는 streptomyces caepitosus에서 추출한 항암성항생제로서 세포 내에서 quinone이 환원된 후 alkylation 작용을 나타낸다. Mitomycin C는 DNA구조 내에서 quinone과 cytosin함량에 비례하여 DNA 합성을 억제하며 일부는 유리기(free radical)를 만들어 DNA에 손상을 주기도 하는데 G1 후기와 S기 초기에 영향을 미친다. 주사후 신속히 혈액에서 제거되며 간장에서 대사된다. 주된 독작용으로는 골수기능억제작용에 따른 부작용이 심하며 그 외 구토, 피부염, 신장장애 및 발열 등을 볼 수 있다(Fisher & Aristiff, 1988; Gilman et al., 1995). 특히 5-fluorouracil과는 달리 항암치료중에 신장장애가 발생한다는 보고가 있다(Jain & Seymour, 1987; Okai & Yokoyama, 1994; Verwey et al., 1987). 5-fluorouracil과 mitomycin C는 DNA합성을 억제하고 섬유모세포의 증식을 억제하

기 때문에 녹내장 등의 수술 후 조직의 증식으로 bleb이 생기는 부작용을 예방하기 위해서도 이용된다 (Gressel et al., 1984; Lee et al., 1986; Liebmann et al., 1991; Morrow et al., 1994; Singh et al., 1988).

생명체에 부작용을 일으키는 독성물질은 내부적 또는 외부적 요인에 따라 생명체에 미치는 영향이 다르다. 즉 동물의 종이나 혈통(strain), 나이, 영양상태 또는 주위환경의 여건에 따라서 흡수율, 신진대사율 및 분해기전 등 독성물질에 대한 감수성이 다르다 (Goldenthal, 1971; Kast & Nishikawa, 1981; Khanna et al., 1988; Marks et al., 1985; Pariat et al., 1988; Wheeler, 1987)는 사실에 비추어 볼 때 암세포와 함께 정상세포에도 상해를 입히는 항암제도 일종의 독성물질로 볼 때 생명체를 구성하는 조직이나 장기에 따라 그 영향이 다르리라 생각된다.

현재 위암과 같은 종양의 치료제로 많이 사용되고 있는 항암제로는 대표적인 대사길항제인 5-fluorouracil과 항암성항생물질인 mitomycin C 및 adriamycin이 있다. 이들 약제는 단독으로도 이용되거나 항암효과를 극대화하고 부작용을 최소화하기 위하여 복합(5-fluorouracil+adriamycin+mitomycin C: FAM)하여 사용하는 경우가 많다 (Fisher & Aristiff, 1988; Gilman et al., 1995). 이들 약제가 운반체로 mitomycin C는 암치료중에 신장장애를 유발하나, 5-fluorouracil과 adriamycin은 신장장애를 일으킨다는 보고가 거의 없다. 그러나 이들 약제들 또한 간에서 대사되고 콩팥을 통해 배설되므로 기능적으로는 큰장애가 없을지라도 미세구조적으로는 변화가 있으리라 생각된다. 이에 저자는 신장장애를 일으킨다는 mitomycin C와 신장장애를 거의 일으키지 않는다는 약제 가운데 5-fluorouracil를 택하여 이들 약제가 콩팥소체에 미치는 영향을 미세구조적으로 비교 관찰하고자 이 실험을 시행하였다.

## 재료 및 방법

실험동물로는 체중 25 gm 내외의 성숙한 마우스(ICR계통)를 사용하였으며 정상대조군과 항암제투여

군으로 나누었다. 항암제투여군은 다시 mitomycin C 투여군 및 5-fluorouracil 투여군으로 구분하였으며 각각의 약품을 피하에 주사하였다. 각 약품의 주사량은 5-fluorouracil은 콩팥에 손상을 준다는 보고가 거의 없기 때문에 LD<sub>50</sub>의 1/4 정도인 60 mg/kg을, mitomycin C는 콩팥에 상해를 준다는 보고를 감안하여 LD<sub>50</sub>의 1/20 이하인 400 ug/kg을 격일 간격으로 계속 투여하였다. 각 실험군은 처음 주사후 4일(2회 투여)과 7일(3회 투여)째에 희생시킨 후 콩팥겉질부위의 조직을 떼어 내어 2.5% glutaraldehyde-1.5% paraformaldehyde 혼합액(0.1 Millonig's phosphate buffer, pH 7.3)에 고정한 다음, 1% osmium tetroxide액(0.1 M Millonig's phosphate buffer, pH 7.3)에 다시 고정하였다. 각 조직은 alcohol과 acetone으로 탈수한 후 araldite 혼합액에 포매하였으며 포매된 조직은 LKB-V ultratome으로 얇은 절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate액으로 염색한 후 JEM 100CX-II 전자현미경으로 관찰하였다.

## 결 과

### 1. 육안적 소견

Mitomycin C 투여군은 1주일군에서도 실험동물의 행동이나 외형 및 체중에 별다른 변화를 볼 수 없었다. 그러나 5-FU 투여군에서는 주사 후 시일이 지남에 따라 체중이 점차 감소하는 경향을 보여 1주일군의 경우 정상군에 비하여 체중이 약 20% 정도 감소했으며 털이 거칠어졌고 동물들이 거의 움직이려고 하지 않을 뿐만 아니라 사료를 거의 먹지 않았다.

### 2. 전자현미경적 소견

#### 1) 정상군

마우스의 콩팥토리모세혈관의 바닥막은 세층 즉, 전자밀도가 높아서 어둡고 두꺼운 중심부의 치밀판(lamina densa)과 전자밀도가 낮아서 밝고 얇은 모세혈관 내피 쪽의 속투명판(lamina rara interna) 및 발세포(podocyte)의 발돌기(foot process)와 접하고 있는 바깥투명판(lamina rara externa)으로 구별되었다(Fig. 1).

모세혈관의 형태는 창모세혈관(fenestrated capillary)으로서 내피세포는 세포소기관이 비교적 적어서 밝게 보였으며 핵은 대체로 타원형의 모습을 보였고 세포질돌기판에는 많은 구멍이 뚫려 있었다(Figs. 1, 3).

발세포(podocyte)는 세포몸통과 발돌기로 구성되어 있었으며 세포몸통에는 윤곽이 다소 불규칙한 핵과 세포소기관, 특히 과립세포질세망과 Golgi 복합체가 비교적 잘 발달되었고 사립체는 막대모양 또는 긴 아령모양 등 다양한 모습을 보였다. 세포질 내에는 뭇소포체(multivesicular body)가 가끔 관찰되었다. 발세포의 발돌기 사이에는 폭이 좁은 여과틈새(filtration slit)와 막구조인 틈새가로막(slit diaphragm)이 관찰되었다(Figs. 1, 2, 3, 4).

모세혈관 사이에 위치하는 혈관사이막(mesangium)은 혈관사이세포(mesangial cell)와 바탕질(matrix)로 이루어졌다. 혈관사이세포는 주위의 다른 세포에 비하여 어두웠고 핵의 윤곽이 비교적 불규칙했으며 바탕질내에 세포돌기들이 불규칙하게 뻗어 있어서 마치 세포조각들이 흩어져 있는 것처럼 보였다. 세포질 내에는 수조가 다소 팽대된 과립세포질세망이 비교적 잘 발달되어 있었으며 사립체가 세포 전체에 고루 분포하고 있었으며 미세섬유와 미세관들이 관찰되었다. 바탕질은 전자밀도가 균질하여 모세혈관바닥막과 유사하게 보였는데 토리모세혈관바닥막과 연결되어 있을 뿐만 아니라 바탕질이 서로 연결되어 있는 모습이 마치 연결이 많은 운하와 같이 보였다(Fig. 2).

주머니상피(capsular epithelium)는 요세관극(urinary pole) 부위를 제외하고는 대부분 납작한 편평세포로 이루어져 있으며 타원형의 핵을 갖고 있었는데 대개의 경우 핵막주위수조와 과립세포질세망의 수조가 다소 팽대되어 있었다(Fig. 4).

## 2) Mitomycin C 투여군

4일군의 콩팥소체는 모세혈관을 덮고 있는 발세포와 발돌기들이 뽀뽀히 차지하고 있어서, 주머니공간(capsular space)이 매우 좁아진 부분들이 자주 관찰되었으며 발돌기에는 미세사들이 많이 침착되어 있었다. 또한 과립세포질세망의 수조는 다소 팽대되

어 있는 경우가 많았으나 골지복합체의 수조는 대체로 납작하였다(Figs. 5, 6). 또한 세포에 따라서는 세포질의 전자밀도가 달라서 발돌기의 전자밀도가 어두운 것과 밝은 것이 섞여 보이는 경우가 자주 관찰되었다(Fig. 6).

혈관사이막은 정상군의 것에 비하여 바탕질이 많았고, 혈관사이세포는 핵막의 굴곡이 심한 핵이 자주 관찰되었으며 과립세포질세망의 수조는 다소 팽대되어 있었고 수초구조들도 가끔 관찰되었다(Fig. 5).

내피세포는 세포소기관이 매우 적고 세포는 팽대되어 종창(swelling) 현상을 보이며, 내강으로 돌출되어 있는 경우가 자주 관찰되었으나(Fig. 7), 드물게는 정상적인 모습을 보이는 세포도 관찰되었다(Fig. 5). 토리모세혈관바닥막의 경우 속투명판과 바깥투명판 부위의 전자밀도가 높아서 치밀판과의 경계가 뚜렷하지 못한 경우가 많았다(Fig. 7).

주머니상피세포는 핵막주위수조와 과립세포질세망 수조가 다소 팽대되어 있었고 바닥막과 접하는 부위에는 미세사들이 많이 침착되어 있었다.

7일군의 경우에도 토리의 전체적인 모습은 4일군의 것과 유사한 모습으로서, 모세혈관을 덮고 있는 발세포와 발돌기들이 뽀뽀히 차 있어서 주머니공간이 매우 좁은 부분들이 비교적 자주 관찰되었고, 주머니공간에는 세포막이 없이 리보솜체와 액포만 포함하고 있는 전자밀도가 다소 높은 물질들이 가끔 관찰되었다(Fig. 10). 또한 발세포는 핵막의 굴곡이 심한 편이었고 발돌기에는 미세사가 침착되어 있는 경우가 많았으며, 과립세포질세망의 수조는 대체로 팽대되어 있는 반면 골지복합체의 수조는 대체로 납작하였고 뭇소포체(multivesicular body)도 가끔 관찰되었다. 한편 7일군의 경우에도 4일군의 것과 같이 세포질의 전자밀도가 높으며 핵막수조와 과립세포질세망수조가 팽대되어 있는 어두운 세포(Fig. 11)와 전자밀도가 낮은 밝은 세포가 구별되었다.

혈관사이막은 4일군의 경우와 같이 바탕질의 양이 많았고 혈관사이세포의 돌기와 바탕질이 모세혈관의 내강쪽으로 돌출되어 있는 경우가 자주 관찰되었다(Fig. 8). 혈관사이세포의 핵은 핵막의 윤곽이 매우 불규칙하였으며 과립세포질세망의 수조는 다소 팽대

되어 있었다.

토리모세혈관바닥막은 4일군의 것과 같이 속투명판과 바깥투명판의 전자밀도가 높아서 치밀판과의 경계가 애매한 부위가 많았는데 부위에 따라서는 치밀판이 두 부분으로 분리되어 있거나 속투명판이 흐트러져서 넓어진 모습도 관찰되었다 (Fig. 9).

주머니상피세포는 4일군의 것과 같이 핵막주위수조와 과립세포질세망수조가 팽대되어 있었으며 리보솨체가 군데군데 밀집되어 있는 경우가 가끔 관찰되었다.

### 3) 5-Fluorouracil 투여군

4일군의 콩팥토리는 모세혈관사이의 주머니공간이 좁을 뿐만 아니라 혈관사이세포와 바탕질이 많아서 토리 전체가 치밀하게 보였다. 또 발달기사이의 좁은 주머니공간에는 모세혈관내의 혈장성분과 비슷한 전자밀도를 띠는 물질들이 소량 관찰되었다. 발세포의 과립세포질세망수조는 다소 팽대되어 있으나 골지복합체수조는 납작하였으며, 사립체는 구형, 막대형 및 곤봉형 등 다양한 모습을 보였다. 발달기에는 미세섬유 (microfilaments) 물질들이 침착되어 있었다 (Fig. 13).

혈관사이막은 바탕질의 양이 정상군의 것보다 많아 보였는데 세포에 따라서는 전자밀도가 균일하고 밝아서 마치 탄력섬유처럼 보이는 경우도 드물게 관찰되었으며, 바탕질사이에는 미세섬유성분들이 자주 관찰되었는데 세포에 따라서는 굵은 아교섬유다발도 관찰되었다 (Fig. 12). 혈관사이세포는 핵막의 윤곽이 다소 불규칙하였으며 과립세포질세망수조가 약간 팽대되었고 세포질 내에는 수초구조 (myelin structure)도 가끔 관찰되었다.

내피세포는 세포소기관들이 적어서 밝게 보였으며 과립세포질세망은 대체로 납작하였으나 세포에 따라서는 다소 팽대되어 있는 것도 관찰되었고 미세섬유가 다발을 이루는 경우도 드물게 관찰되었다 (Fig. 13).

토리모세혈관바닥막의 경우 바닥막의 두께는 별다른 변화가 없으며 바닥막의 치밀판, 속투명판 및 바깥투명판도 구분 할 수 있었다 (Figs. 11, 12, 13).

주머니상피세포는 대개의 경우 납작한 편평상피의

모습을 보였으며 대체로 핵막주위수조와 과립세포질세망의 수조가 팽대되어 있고 바닥막 쪽에는 미세섬유가 많이 침착되어 있었다.

1주일군의 경우 4일군의 것에 비하여 발달기사이의 주머니공간이 넓어서 정상군의 모습과 비슷하게 보이는 부분이 많았으며, 주머니공간에서는 혈장성분과 유사한 물질이 4일군에 비하여 적게 관찰되었다. 한편 발세포는 골지복합체수조와 과립세포질세망의 수조가 약간 팽대되어 있었다 (Figs. 14, 15).

혈관사이막은 4일군의 것에 비하여 바탕질의 양이 적어 정상군의 것과 비슷하게 보였으나 모세혈관의 내강 쪽으로 세포돌기가 돌출되어 있는 모습이 비교적 자주 관찰되었다 (Fig. 15).

내피세포의 세포질에는 세포소기관들이 비교적 적었으며 과립세포질세망의 수조와 골지복합체의 수조는 대체로 납작하였다 (Fig. 14).

토리모세혈관바닥막은 4일군의 것에 비하여 치밀판, 속투명판 및 바깥투명판이 더욱 뚜렷이 구별되었으나 바닥막이 두 층으로 분리되어 보이는 경우도 가끔 관찰되었다 (Figs. 14, 15).

주머니상피세포는 4일군의 경우와 같이 대체로 핵막주위수조와 과립세포질세망의 수조가 팽대되어 있었다 (Fig. 14).

## 고 찰

항암제 사용에서 가장 큰 문제점은 특이성의 결여이다. 즉 항암제는 분열이나 증식이 빠른 세포 (골수세포, 위장관상피세포 및 모낭세포)에도 피해를 입히므로 정도의 차이는 있으나 골수기능장애, 위장장애 및 탈모증 등의 부작용이 생긴다. 또한 항암제는 항암효과 이외에도 면역성을 억제하는 작용이 있어서 장기이식후 거부반응을 억제시킬 목적으로도 사용되나, 동시에 이물질에 대한 개체면역성도 저하시키는 부작용이 있다. 항암제는 그 작용기전과 화학구조에 따라 몇 종류로 분류할 수 있다. 항암제를 세포의 주기와 관련지어 분류하면 세포주기특이성 (cell cycle specific) 약물과 세포주기비특이성 (cell cycle nonspecific) 약물로 나눌 수 있는데, 세포주기특이성 약물은 세포주기의 특정기에서 특정과정의

진행을 막는 약물로서, 항대사성물질로는 5-fluorouracil과 methotrexate가 있으며 항생물질로는 bleomycin이 있다. 한편 세포주기비특이성 약물로는 유사분열 기간중 여러 기 또는 모든 세포주기에 작용하는 약물로서 알킬화화학물질로는 busulfan과 melphalan이 있고 항생물질로는 mitomycin과 dackinomycin이 있다(Clark et al., 1992).

5-Fluorouracil은 대부분 간에서 uracil과 같은 경로로 파괴되는데 혈중반감기가 10~20분으로 비교적 빨리 혈장에서 제거되며 주된 독작용으로는 투여후 9~14일에 백혈구 감소 및 혈소판 감소가 나타나나 몇일내에 회복되며, 위장관 점막의 궤양, 구토, 설염, 설사, 탈모증, 피부염 및 피부색소침착 등을 볼 수 있다. 한편 mitomycin C는 주사후 신속히 혈액에서 제거되며 간장에서 대사되는데 주된 독작용으로는 골수기능억제작용에 따른 부작용이 심하며 그 외 구토, 피부염, 신장장애 및 발열 등을 볼 수 있다(Fisher & Aristiff, 1988; Gilman et al., 1995).

이 실험에서 mitomycin투여군의 경우에는 1주일군에서도 실험동물의 행동이나 외형에 별다른 변화를 볼 수 없었으나 5-fluorouracil 투여군은 주사 후 시일이 지남에 따라 체중이 점차 감소하는 경향을 보여 1주일군의 경우 정상군에 비하여 체중이 약 20% 정도 감소했으며 털이 거칠어졌고 동물들이 거의 움직이려고 하지 않을 뿐만 아니라 사료를 거의 먹지 않았다. 이와 같은 결과는 mitomycin 투여군의 경우 1회 약물 투여량이 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로서 mitomycin에 대한 생쥐의  $\text{LD}_{50}$ 인 8.4  $\text{mg}/\text{kg}$ 의 1/20 이하이나, 5-fluorouracil의 투여량은 60  $\text{mg}/\text{kg}$ 로서 5-fluorouracil에 대한 생쥐의  $\text{LD}_{50}$ 인 240  $\text{mg}/\text{kg}$ 의 약 1/4로서 그 양이 많아서 비록 혈액 내에서의 반감기는 짧으나 간장애 미치는 독성이 누적됨에 따른 결과인 것 같다. 또 5-fluorouracil은 소화기 점막에 궤양을 일으킨다는 보고(Gilman et al., 1995; Sakaguchi et al., 1994)에 비추어 볼 때 여러가지 부작용 외에 소화기궤양을 비롯한 소화기관의 장애가 겹쳐서 먹이를 먹지 못한 것으로 생각된다.

콩팥소체의 병변은 토리모세혈관바닥막의 변화에서 시작된다. 토리모세혈관 바닥막이 손상되면 알부민과 기타 단백질 등 분자량이 큰 물질들이 모세혈

관을 통과하고 혈장의 콜로이드삼투압을 저하시켜 혈장액이 감소하여 혈압이 떨어지고 부종이 발생한다. 또한 여과관문이 새면서 항체-항원복합체가 토리바닥막에 침착되기도 한다. 한편 토리 전체가 감염되면 토리바닥막이 섬유조직으로 대체 되어 신장 부전증이 된다(Cross & Mercer, 1993).

급성사구체신염은 급성감염 후에 오는 질환으로 전자현미경으로 보면 토리모세혈관바닥막에 불연속적인 흑모양의 침착물이 관찰될 뿐 아니라 혈관사이막 바탕질에도 전자밀도가 높은 침착물이 관찰되며 혈관사이세포와 내피세포의 증식, 종창(swelling) 및 염증세포의 침윤현상이 있다(Bolton & Sturgill, 1989). 한편 만성사구체신염은 전신감염, 중금속을 비롯한 약물, 종양 등과 관련이 있는 질환으로 전자현미경으로 보면 질환 초기에는 토리모세혈관바닥막에 전자밀도가 높은 물질이 불규칙하게 침착되고, 발세포의 발달기가 융합되며, 질병이 진행됨에 따라 바닥막이 두꺼워지고 바닥막의 침착물은 돔(dome) 모양으로 되고, 더 심해지면 침착물이 흡수되어 불규칙하고 전자밀도가 낮아 밝게 보인다(Rosen et al., 1989).

이 실험에서 5-fluorouracil 투여군과 mitomycin 투여군의 경우 4일군과 7일군에서 바닥막의 전자밀도가 흐트러지거나 또는 분리되어 두줄로 보이는 경우가 관찰되었으나 그 변화의 정도가 mitomycin 투여군에서 더 심했다. 특히 5-fluorouracil 투여 7일군의 경우는 일부분을 제외하고는 거의 정상군의 모습으로 회복되어 보였는데, 이와 같은 결과는 5-fluorouracil의 투여량이 상대적으로 mitomycin C의 투여량에 비하여 훨씬 많았음을 감안하여 보면 mitomycin이 5-fluorouracil에 비하여 토리모세혈관바닥막에 미치는 영향이 더 심했기 때문이라고 생각된다.

콩팥토리의 혈관사이세포는 바탕질에 싸여 혈관사이막을 이루고 있는데, 긴 세포질돌기를 갖고 있어 불규칙한 모습을 보이며 핵에는 염색질이 많다. 바탕질은 sulfated glycosaminoglycan, fibronectin, laminin을 함유하고 있는데 토리모세혈관바닥막에 비하여 전자밀도가 다소 약하며 바탕질 내에 미세섬유성분이 포함되어 있어 다소 거칠게 보인다. 혈관사이막은 토리모세혈관 고리를 지지하는 역할을 하

며 모세혈관을 수축시켜 토리모세혈관의 혈류량을 조절하기도 한다(Fawcett, 1994; Tisher & Brenner, 1989). 혈관사이세포는 prostaglandin을 생산하며 포식능력도 있는데 토리모세혈관바닥막을 흡수 제거하여 주름으로 토리모세혈관바닥막을 새로 합성하여 교체하는데 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 토리가 손상을 받으면 토리를 이루고 있는 세포 가운데 가장 먼저 증식되어 손상을 회복시키는 역할을 한다(Tisher & Brenner, 1989).

이 실험에서 대부분의 실험군의 경우 혈관사이막은 바탕질이 많아지고 혈관사이세포나 혈관사이세포의 세포돌기가 혈관 내강 쪽으로 돌출되어 있는 모습이 관찰되었다. 이와 같은 모습은 혈관사이세포가 증식되어 토리모세혈관 내강 쪽으로 밀고 나오는 모습의 형태학적 표현이라고 생각된다. 또 이와 같은 결과는 토리가 손상을 받으면 혈관사이세포가 가장 먼저 증식되어 손상을 회복시키는 역할을 한다는 보고(Tisher & Brenner, 1989) 와도 부합되는 결과라고 생각된다.

혈관내피세포는 핵이 있는 부위를 제외하고는 얇은 세포질판을 이루고 있으며, 이 세포질판에는 지름 70 nm 정도의 창이 있는데 생리적 또는 병적인 자극을 받으면 혈관내피세포의 세대교체율이 빨라져서 폐모세혈관은 3배, 신장모세혈관은 7.7배, 대동맥은 9배까지 빨라진다. 또 토끼 대동맥의 내피에 손상을 주면 72~96시간 이내에 내피가 정상으로 회복되는데 세포증식과 세포이주에 의해 손상된 부위가 치유된다. 한편 감염되면 내피세포가 수축하여 내피세포사이에 틈이 생겨서 투과력이 증가하며 세포체가 내강 쪽으로 돌출되며 핵은 타원형에서 구형으로 변하고 내강 쪽 세포막에는 긴 세포질주름(cytofold)이 많이 돌출된다(Thorgeirsson & Robertson, 1978).

이 실험에서 실험군의 경우 mitomycin C는 4일군과 7일군에서 내피세포에 많은 공포와 층판 모양의 myelin구조가 관찰되었고 내강 쪽으로 돌출되어 보이는 내피세포가 자주 관찰되었다. 이와 같은 결과는 mitomycin C는 직접 콩팥토리의 모세혈관의 내피세포에 손상을 입힘으로 prostacyclin 생산이 감소하고 바닥막이 모세혈관의 내강에 직접 노출되어 모세

혈관내에 미세혈전이 생겨서 용혈성요독증(hemolytic uremic syndrome)이 발생한다는 보고(Jain & Seymour, 1987)에 비추어 볼 때 mitomycin C가 토리모세혈관의 내피세포에 큰 자극이나 손상을 주었기 때문에 생긴 형태적 변화라고 생각된다. 특히 7일군의 경우 격일 간격으로 3회 투여한 다음 2일이 지났는데도 4일군의 모습에 비하여 별다른 변화가 없었던 것은 mitomycin C가 콩팥조직에서 빨리 배출되지 않거나 또는 독성이 누적하여 작용하였기 때문이라고 생각된다. 그러나 5-fluorouracil의 경우 내피세포의 손상을 거의 볼 수 없었는데, 이와 같은 결과는 5-fluorouracil은 내피세포에 대한 세포독성이 거의 없기 때문이라고 생각된다.

콩팥토리의 발세포는 과립세포질세망, 미세관, 골지복합체, 미세섬유, 리보솜체 등 세포소기관이 풍부한 세포이며 토리모세혈관의 바닥막을 합성하는 곳이다(Brenner & Rector, 1986; Johannessen, 1979; Striker & Smuckler, 1970). 이웃하는 발달기사이에 있는 틈새(filtration slit)는 세포처럼 큰 것들만 통과하지 못하는 미약한 관문인데 양이온성 전자현미경적 연구에서 보면 틈새에는 음이온성당질층(anionic glycocalyx)으로 된 다리가 관찰된다. 이때 당질층(glycocalyx)은 혈액세포는 물론 albumin과 같은 분자량이 크고 음전하를 띠는 물질은 통과하지 못하게 한다. 또한 틈새를 덮고 있는 틈새가로막(slit diaphragm)은 발생단계의 견고연접과 유사한데 주기능은 발세포의 극성을 유지하도록 하고 여과속도를 늦추는 역할을 한다(Tisher & Brenner, 1989). 한편 사구체염이 발병하면 초기증상으로 단백뇨가 증가하며 발달기의 융합현상이 많아지고 세포표면에 미세용모가 많이 형성되며 토리모세혈관 바닥막과 접하는 발달기에 미세한 섬유상 물질이 많이 침착되는데 이들은 흡수된 단백질(Johannessen, 1979) 또는 수축성 미세섬유라고 한다(Karnovsky & Ainsworth, 1972).

이 실험에서는 mitomycin C 투여군과 5-fluorouracil 투여군 모두에서 발세포내의 과립세포질세망의 수조는 다소 팽대되고 Golgi 복합체의 수조는 납작한 경우가 많았는데, 이와 같은 모습은 과립세

포질내세망에서 생산된 물질이 Golgi복합체에서 농축되는 과정에 다소 장애를 받은 형태적 표현으로서 발세포의 기능이 억제되었기 때문이라고 생각된다. 특히 4일군의 경우 발돌기의 융합현상은 관찰할 수 없었으나 토리모세혈관바닥막과 접하는 발돌기에 전자밀도가 높은 물질이 침착된 모습이 자주 관찰되었는데, 이와같은 변화는 mitomycin C나 5-fluorouracil을 투여하면 초기에는 토리에 손상을 주어 마치 사구체염의 초기 모습과 비슷한 형태를 보이게 된다고 생각된다. 그러나 mitomycin C 투여 7일군은 4일군의 것과 비슷한 정도의 변화를 보였으나 5-fluorouracil 투여 7일군의 경우, 정상군의 것과 비슷한 모습을 보인 실험결과는 콩팥토리의 발세포에 관한 5-fluorouracil은 mitomycin C에 비하여 세포독성이 적다고 생각된다.

한편 세포질의 전자밀도는 세포의 기능에 따라 또는 변성과정에 따라 다르다고 하는데 (Ghadially, 1988), 이 실험에서 발세포의 경우 세포질의 전자밀도가 높은 세포와 낮은 세포가 동시에 관찰되었다. 이와 같은 실험결과는 두가지 약제가 모두 투여 초기에는 발세포에 자극 또는 손상을 주어 초기 사구체염의 미세구조와 비슷한 모습을 보인 사실로 미루어 보아 전자밀도가 높은 어두운 세포는 변성과정에 있는 세포로 생각된다.

혈관사이세포는 모세혈관을 지탱해 주는 역할 이외에 토리모세혈관바닥막의 대사산물을 포식 제거하여 바닥막의 두께를 유지시켜 여과관문의 정상기능을 유지시키는 등, 토리모세혈관바닥막의 합성과 순환에서 중요한 역할을 한다 (Cross & Mercer, 1993; Darmady, 1980; Striker & Smuckler, 1970). 성숙한 개체의 경우 바닥막은 발세포에서 합성된 후 서서히 혈관사이막 부위로 이동하여 포식되어 퇴화된다. 혈관사이세포의 세포돌기는 모세혈관을 둘러싸고 있으며 angiotensin II와 같은 호르몬의 작용에 의해 돌기내의 actin 미세섬유가 수축하여 혈관을 수축시켜 토리의 혈류량을 조정한다. 세포돌기에는 액틴세사가 많이 뭉쳐있기 때문에 전자밀도가 높은 물질로 보인다 (Cross & Mercer, 1993). 한편 병적인 상태일 때는 혈관사이세포가 증식하고 바탕질의 양이 증가하며 과립세포질세망의 수조가 팽창되고 포식소

체 및 지방방울이 관찰된다 (Johannessen, 1979). 또한 혈관사이막은 20~25세의 젊고 건강한 사람의 콩팥토리에서는 그 양이 적으나 사구체질병이나 나이가 많은 사람에서는 그 양이 많아서 뚜렷이 보인다 (Sorensen, 1977).

이 실험에서 mitomycin C 투여 4일군과 5-fluorouracil 투여 4일군의 경우 혈관사이막의 바탕질이 증가하고 혈관사이세포의 과립세포질세망의 수조가 다소 팽대되었으며 미세사가 많아지고 어둡게 보였음은 이들 두가지 약제가 투여 초기에는 혈관사이막에 심한 자극을 주어 질병상태의 토리와 비슷한 미세구조를 갖게 된 결과라고 생각된다. 그러나 mitomycin C 투여 7일군의 경우 4일군의 모습과 비슷한 변화를 보였으나, 5-fluorouracil 투여 7일군의 경우는 거의 정상군의 것과 비슷한 모습을 보였다는 실험결과는 콩팥토리의 혈관사이막에 관한 한 5-fluorouracil은 mitomycin C에 비하여 세포독성이 적기 때문이라고 생각된다. 한편 5-fluorouracil 투여 4일군의 경우 아교섬유와 탄력섬유가 관찰되었는데 이와 같은 구조가 약품에 의한 영향인지와 이 구조의 유래가 혈관사이세포에서 만들어진 것인지 또는 외부에서 유입된 것인지는 알 수 없으며 이를 밝히기 위해서는 좀더 자세한 연구가 필요하다고 생각된다.

이상의 고찰을 종합해 보면 mitomycin C를 투여하였을 경우에는 마우스의 콩팥토리는 모세혈관의 내강이 좁아지고 혈관사이막이 증가하고 내피세포의 종창현상이 관찰되는 등의 미세구조적 변화를 보였다. 그러나 mitomycin C에 비하여 상대적으로 많은 양의 5-fluorouracil을 투여하였을 경우, 초기 (4일)에는 발세포와 혈관사이막은 mitomycin C 투여군과 비슷한 미세구조적 변화를 보였으나 투여 7일군에서는 거의 정상군의 소견과 비슷한 결과를 보였다. 이와 같은 결과는 콩팥소체를 비롯한 콩팥조직에 미치는 세포독성은 mitomycin C가 5-fluorouracil 비하여 더 강하기 때문이라고 생각된다.

## 참 고 문 헌

Bolton WK, Sturgill BC: Proliferative glomerulonephritis: Postinfectious, noninfectious, and



- crescentic form. In: Tisher CC, Brenner BM. JB, ed, Renal pathology with clinical and functional correlations. Vol. 1, pp.156-195, Lippincott Co, Philadelphia, 1989.
- Brenner BM, Rector FC: The kidney. WB Saunders Co, Philadelphia, pp.9-21, 1986.
- Clark WG, Brater CD, Johnson AR: *Goth's Medical Pharmacology*. 13th ed. Mosby Year Book, St. Louis pp.704-714, 1992.
- Cross KL, Mercer KL: Cell and tissue ultrastructure. A functional perspective. WH Freeman & Co, New York pp.320-324, 1993.
- Darmady EM: Renal pathology. Butterworths, London, pp.23-31, 1980.
- Fawcett DW: A Textbook of Histology. 12th ed. Chapman and Hall, New York, pp.730-734, 1994.
- Fisher JF, Aristiff PA : The chemistry of DNA modification by antitumour antibiotics. *Prog Drug Res* 32:411-498, 1988.
- Ghadially FN: Ultrastructural pathology of the cell and matrix. 3rd ed, Butterworths, London, pp. 954-961, 1988.
- Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F : Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed, Macmillan Pub Co, New York, pp.1240-1306, 1995.
- Goldenthal EI: A compilation of LD<sub>50</sub> values in newborn and adult animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 18:185-207, 1971.
- Gressel MG, Parrish RK, Folberg R: 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery; 1. An animal model. *Ophthalmology* 91:378-383, 1984.
- Jain S, Seymour AE: Mitomycin C associated hemolytic uremic syndrome. *Pathology* 19:58-61, 1987.
- Johannessen JV: Urogenital system and breast. Vol. 9, McGraw-Hill International Book Co, York pp.5-54, 1979.
- Karnovsky MJ, Ainsworth SK: The structural basis of glomerular filtration. In: Hamberger J, Crosnier JM, ed, *Advances in nephrology*. vol. 2, p.35, Year Book Medical Pub, Chicago, 1972.
- Kast A, Nishikawa J: The effect of fasting on oral acute toxicity of drugs in rats and mice. *Lab Anim* 15:359-364, 1981.
- Khanna VK, Husain R, Seth PR: Low protein diet modifies acrylamide neurotoxicity. *Toxicology* 49:395-401, 1988.
- Lee CC, Chen CW, Chao MC: A study of inhibitory effect of mitomycin-C on fibroblast in cell culture. *Trans Ophthalmol Soc ROC* 25:752-760, 1986.
- Liebmann JM, Ritch R, Marmor M: Initial 5-fluorouracil trabeculectomy in uncomplicated glaucoma. *Ophthalmology* 98:1036-1041, 1991.
- Marks V, English J, Aherne W, Arendt J: Chronopharmacology. *Clin Biochem* 18:154-157, 1985.
- Morrow GL, Stein RM, Heathcote JG, Ikeda-Douglas JV, Feldman F: Ocular toxicity of mitomycin C and 5-fluorouracil in the rabbit. *Can J Ophth* 29:268-273, 1994.
- Okai T, Yokoyama H: Long-term follow-up of mitomycin C nephropathy. *Intern Med* 33(3): 180-184, 1994.
- Pariat C, Courtois P, Cambar J: Seasonal variations in gentamycin nephrotoxicity in rats. *Ann Rev Chronopharmacol* 5:461-463, 1988.
- Rosen S, Tornroth T, Bernard DB: Membranous glomerulonephritis. In: Tisher CC, Brenner BM. JB, ed, *Renal Pathology with clinical and functional correlations*. Vol. 1. pp.196-227, Lippincott Co, Philadelphia, 1989.
- Sakaguchi Y, Stephens C, Makino M, Kaneko T, Strebel FR, Danhauser LL, Jenkins GN, Bull JMC: Apoptosis in normal tissue induced by 5-fluorouracil; Comparison between bolus injection and prolonged infusion. *Anticancer Res* 14:1489-1492, 1994.
- Singh G, Wilson MR, Foster CS: Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology* 95:813-821, 1988.
- Sorensen FH: Quantitative studies of the renal corpuscles. IV. Determinations of normal values

- in various age categories, and analysis of the possible influence of physiological degrees of arteriosclerosis. *Acta Path Scan* 85A:356-366, 1977.
- Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO, Driscoll DL, Arcongei G, Meropol NJ: Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. Analysis of a large scale phase III trial. *Cancer lett* 91:11-17, 1995.
- Striker Ge, Smuckler EA: An ultrastructural study of glomerular basement membrane synthesis. *Am J Path* 58:531-539, 1970.
- Thorgeirsson G, Robertson AL: The vascular endothelium-pathobiological significance. *Am J Pathol* 93:801-848, 1978.
- Tisher CC, Brenner BM: Structure and function of the glomerular. In: Tisher CC, Brenner BM, ed, *Renal Pathology with clinical and functional correlations*. Vol. 1. pp.92-110, JB Lippincott Co. Philadelphia, 1989.
- Verwey J, Vries J De, Pinedo HH: Mitomycin C induced renal toxicity, a dose dependent side effect?. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23:195-199, 1987.
- Wheeler TG: The behavioral effects of anticholinesterase insult following exposure to different environment temperatures. *Aviat Space Environ Med* 58:54-59, 1987.

#### <국문초록>

종양의 치료제로 많이 사용되고 있는 대표적인 항암제 가운데 대사길항제인 5-fluorouracil과 항암항생제인 mitomycin C가 콩팥토리에 미치는 영향을 미세구조적으로 비교 관찰하고자 이 실험을 시행하였다.

Mitomycin C는 LD<sub>50</sub>의 1/20 이하인 400 µg/kg를, 5-fluorouracil은 LD<sub>50</sub>의 1/4 정도인 60 mg/kg를 격일 간격으로 계속 투여하였다. 각 항암제투여군은 처음 주사후 4일(2회 투여)과 7일(3회 투여) 췌에 희생시킨 후 콩팥겉질부위의 조직을 떼어 JEM 100CX-II 전자현미경으로 관찰하였다.

1. 5-fluorouracil 및 mitomycin C 투여후 4일군에서는 다같이 혈관사이막이 증가하여 모세혈관과 주머니공간이 매우 좁아 보이는 부분이 많았는데, 그 현상은 mitomycin C 투여군에서 더 심했다.

2. 5-fluorouracil 투여 7일군은 토리의 미세구조가 거의 정상군의 모습과 비슷하게 회복되어 보였으나 mitomycin C 투여 7일군은 토리의 미세구조가 정상군의 모습과 비슷하게 회복된 모습을 거의 관찰할 수 없었다.

3. Mitomycin C 투여 4일군과 7일군에서는 내피세포의 종창현상(swelling)이 심해서 내강으로 돌출되었을 뿐만 아니라 혈관사이세포가 모세혈관내강으로 돌출되어 내강을 거의 막고 있는 경우가 자주 관찰되었다.

4. Mitomycin C 투여 4일군에서는 토리모세혈관바닥막의 속투명판과 바깥투명판의 전자밀도가 높아서 치밀판과의 경계가 뚜렷하지 못한 부분이 많았는데, 부위에 따라서는 속투명판이 넓어진 부분이 관찰되기도 하였다.

이상의 결과를 종합해 보면 mitomycin C를 투여하였을 경우에는 마우스의 콩팥토리는 모세혈관의 내강이 좁아지고 혈관사이막이 증가하며 내피세포는 종창현상을 보이는 등의 미세구조적 변화를 보였다.

그러나 5-fluorouracil을 투여하였을 경우, 초기(4일)에는 발세포와 혈관사이막의 경우 mitomycin C 투여군에서와 비슷한 미세구조적 변화를 보였으나, 7일군에서는 거의 정상군의 소견과 비슷한 모습을 보였다. 이와 같은 결과는 콩팥토리를 비롯한 콩팥조직에 미치는 세포독성은 mitomycin C가 5-fluorouracil에 비하여 훨씬 더 강하기 때문이라고 생각된다.

## FIGURE LEGENDS

Each scale bar indicates 1  $\mu$ m.

- Fig. 1.** A portion of the podocyte of a normal mouse renal glomerulus.  
A podocyte (P) contains a heterochromatic nucleus, well developed Golgi complex (g), rough endoplasmic reticulum (rER), numerous ribosomes and mitochondria. Basal lamina (BL) shows three layers of a central dense lamina and less dense bands on either sides. Slit diaphragms (arrow) of filtration slits are seen between foot processes. R. red blood corpuscle; BL, basal lamina; arrowhead, endothelial pore.
- Fig. 2.** A portion of the mesangium of a normal mouse renal glomerulus.  
A mesangial cell (M) exhibits irregular shape, and their cytoplasmic processes are seen as cytoplasmic islands within the mesangial matrix (ma). Electron density of mesangial matrix is similar with that of the matrix of basal lamina (BL), and fine fibrillar structures are seen in the matrix. Slit diaphragms (arrow) of filtration slits are seen between foot processes of podocyte (P). rER, rough endoplasmic reticulum.
- Fig. 3.** A portion of the endothelial cell of a normal mouse renal glomerulus.  
An endothelial cell (E) contains heterochromatic nucleus, and the cytoplasm containing numerous ribosomes, mitochondria, rough endoplasmic reticulum and well-developed Golgi complex (g). BL, basal lamina
- Fig. 4.** A portion of the parietal cell of a normal mouse renal glomerulus.  
A capsular epithelial cell (CP) of the Bowman's capsule contains dilated cisternae of the rough endoplasmic reticulum. Urinary space (US) is seen between the podocytes (P1, P) and the capsular epithelial cell (CP). CBL, basal lamina of the Bowman's capsule.
- Fig. 5.** A portion of the glomerulus, 4 days after the first injection of mitomycin C.  
Note narrowed capillary lumen (CL) and protruded endothelial cell (E) into the capillary lumen. Mesangial cell (M) contains matrices (ma) and swollen cisternae of rough endoplasmic reticulum. A podocyte (P) contains swollen cisternae of rough endoplasmic reticulum (rER) and flattened cisternae of Golgi complex (g).
- Fig. 6.** A portion of the glomerulus, 4 days after the first injection of mitomycin C.  
A dark (P) and a light podocyte (P1) are seen. A podocyte (P) with electron dense cytoplasm contains swollen cisternae of the rough endoplasmic reticulum. The other podocyte (P1) with less electron dense cytoplasm contains swollen cisternae of rough endoplasmic reticulum and flattened cisternae of the Golgi complex (g). CL, lumen of the capillary
- Fig. 7.** A portion of the glomerulus, 4 days after the first injection of mitomycin C.  
Note swollen cytoplasm of the endothelial cells (E) and protruded cytoplasmic processes of the mesangial cell (M) into the capillary lumen. R, red blood corpuscle; P, podocyte.
- Fig. 8.** A portion of the glomerulus, 7 days after the first injection of mitomycin C.  
Note swollen cytoplasm of the endothelial cell (E) and the cytoplasmic processes of the mesangial cell (M) that protrude into the capillary lumen. Cytoplasmic processes of the mesangial cell (M) are seen as cytoplasmic islands within the mesangial matrix (ma). P1 and P, podocytes.

- Fig. 9.** A portion of the glomerulus, 7 days after the first injection of mitomycin C.  
Note duplication of the basal lamina (vacant arrow) and expanded subendothelial region (vacant asterisk) of glomerular capillary walls. CL, capillary lumen; E, endothelial cell; P, podocyte.
- Fig. 10.** A portion of the glomerulus, 7 days after the first injection of mitomycin C.  
Note electron dense material (vacant asterisk) with ribosome like structures is seen in the urinary space between two podocytes (P1, P). A podocyte contains swollen cisternae of the rough endoplasmic reticulum and a multivesicular body (arrow).
- Fig. 11.** A portion of the glomerulus, 7 days after the first injection of mitomycin C.  
Note that a podocyte (P) contains irregularly shaped nucleus with widened perinuclear cisternae and swollen cisternae of the rough endoplasmic reticulum. C, capillary lumen.
- Fig. 12.** A portion of the glomerulus, 4 days after the first injection of 5-fluorouracil.  
Some fibrillar bundles (arrows) are seen in the mesangial matrix (ma). Mesangial cells (M, M1) contain slightly swollen rough endoplasmic reticulum and numerous ribosomes. P, podocyte.
- Fig. 13.** A portion of the glomerulus, 4 days after the first injection of 5-fluorouracil.  
A capsular epithelial cell (CP) of the Bowman's capsule contains swollen cisternae of the rough endoplasmic reticulum. Dense intracytoplasmic filamentous materials in the parietal cell is seen in the vicinity of the basal lamina of the Bowman's capsule. A podocyte (P) contains swollen cisternae of rough endoplasmic reticulum and flattened cisternae of Golgi complex (g). Swollen cisternae of rough endoplasmic reticulum is seen in the endothelial cell (E). Note very narrow urinary space between podocyte (P) and capsular epithelial cell (CP) of the Bowman's capsule. R, red blood corpuscle.
- Fig. 14.** A portion of the glomerulus, 7 days after the first injection of 5-fluorouracil.  
A capsular epithelial cell (CP) of the Bowman's capsule with dilated perinuclear cisternae, podocytes (P1, P) with well developed Golgi complexes (g), and an endothelial cell (E) with heterochromatic nucleus are seen. Note duplication of the basal laminae (vacant arrow).
- Fig. 15.** A portion of the glomerulus, 7 days after the first injection of 5-fluorouracil.  
Podocytes (P1, P) with foot processes and mesangial cells (M1, M) with matrix (ma) are seen. Note protruded cytoplasmic processes (vacant asterisk) of the mesangial cell (M) into the capillary lumen (CL).











